

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی اردبیل  
دانشکده داروسازی اردبیل

پایان نامه برای دریافت درجه دکتری داروسازی

عنوان:

**سنتر و بررسی اثر سایتوتوکسیک مشتقات جدید هتروسیکل های تری آزولی علیه**

**رده های سلولی A549، MCF-7، HEP-G2**

اساتید راهنما

دکتر ساقی سپهری

دکتر محمود قاضی خوانساری

استاد مشاور

دکتر مریم کاکنج

نگارش

سحر میرزایی

شماره پایان نامه: د - ۸۹ - ۱۴۰۰/۶

شهریور ۱۴۰۰

بسمه تعالی

## گواهی اصالت پایان نامه

اینجانب سحر میرزایی دانشجوی مقطع دکترا رشته داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل تایید می‌نمایم که :

- این پایان نامه بر اساس نتایج بررسیها/ تحقیقات انجام یافته توسط اینجانب تحت راهنمای خانم/آقای دکتر ..... بوده و بوسیله **خودم** انشا گردیده است و در صورت استفاده از نتایج پژوهش ها و یا آثار دیگران بلافاصله به مرجع مورد استفاده استناد شده است و در قسمت منابع و مأخذ مشخصات مرجع به طور کامل ذکر گردیده است.

- مسئولیت صحت مطالب مندرج در این پایان نامه به طور کامل با اینجانب است.

- این پایان نامه قبلا برای دریافت هیچ مدرک تحصیلی (هم سطح ، پایین تر یا بالاتر) در سایر دانشگاه ها وموسسات آموزش عالی ارائه نشده است.

- کلیه حقوق مادی و معنوی این پایان نامه و هر گونه محصول مستخرج از آن اعم از مقالات، چاپ کتاب و ثبت اختراع به دانشگاه علوم پزشکی اردبیل تعلق دارد و هرگونه استفاده از اطلاعات و یا نتایج، واگذاری اطلاعات به افراد دیگر، چاپ، تکثیر، نسخه برداری، ترجمه و اقتباس از این پایان نامه بدون اخذ اجازه کتبی از دانشگاه علوم پزشکی اردبیل ممنوع است.

- کلیه مقالات مستخرج از این پایان نامه تحت نام دانشگاه علوم پزشکی اردبیل ( Ardabil University of Medical sciences) به عنوان وابستگی نویسنده اول یا مسئول و با اطلاع و اجازه تمامی اساتید راهنما و مشاور به چاپ رسیده یا خواهد رسید.

- چنانچه در هر مقطع زمانی، خلاف موارد فوق ثابت شود، عواقب ناشی از آن را می پذیرم و دانشگاه مجاز است با اینجانب مطابق با ضوابط و مقررات رفتار نموده و در صورت برخورد قانونی، هیچ گونه ادعایی نخواهم داشت.

نام و نام خانوادگی دانشجو

امضا و تاریخ

- بدینوسیله **اصال و صحت** نتایج این پایان نامه مورد تأیید اینجانب، .....استاد/اساتید راهنما می باشد.

نام و نام خانوادگی استاد/ اساتید راهنما

امضا و تاریخ

ماحصل آموخته هایم را تقدیم می کنم به :

پروردگار بخشنده ای که همواره سخاوتمندانه مرا مورد عطا و مرحمت خویش  
قرار داد و تقدیم به آنان که مرا همچون اولین روشنای سحرگاه در آسمان تاریک  
نخستین صبح بهار امید بخشند به پدر، مادر و خواهرم.

تشکر

سپاس بی پایان شایسته پروردگاریست که انسان را آفرید و به او قدرت اندیشیدن داده و توانایی های بالقوه را در وجود انسان قرار داده است. پس از ارادت خاضعانه به درگاه پروردگار بی همتا تشکر قلبی و لسانی خود را از استادان عالی قدر سرکار خانم دکتر سپهری و جناب آقای دکتر محمود قاضی خوانساری که زحمت راهنمایی این پایان نامه را عهده دار گردیدند و در تمامی مراحل انجام رساله از راهنمایی های مدبرانه شان استفاده نمودم ابراز می دارم و توفیقات روز افزون را توأم با صحت و سعادت برایشان خواستارم.

از سرکار خانم دکتر مریم کاکنج که در امر مشاوره این رساله مساعدت نمودند و در این امر نهایت مراقبت، توجه و دقت خود را مبذول فرموده اند کمال تشکر را دارم .

برخود فرض مسلم می دانم که خالصانه ترین سپاس خود را نثار پدر و مادر عزیزم سازم که وجود مقدسشان همیشه دوران مایه ی پشتگرمی و آرامش بخش روح و روانم بوده است و لحظه های سرافرازیم همیشه مدیون دست های پر مهر آنان است . از خواهر مهربانم که با محبت بی دریغش خستگی های این راه را به امید و روشنایی تبدیل کرد از صمیم قلب سپاسگزارم.

## چکیده

### مقدمه

سرطان دومین عامل مرگ و میر در جهان است که سالانه ۹/۶ میلیون نفر جان خود را بواسطه آن از دست می دهند (تقریباً از هر ۶ نفر ۱ نفر). داروهایی که در درمان سرطان مورد استفاده قرار می گیرند دارای محدودیت هایی همچون طولانی بودن دوره درمان، هزینه بالا، مقاومت دارویی و داشتن سمیت بالا می باشند. بنابراین توسعه دارویی در حوزه درمان سرطان امری ضروری است. در این مطالعه، هیبریدهایی جدید از مشتقات ۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۱،۲،۳-تری آزول طراحی و سنتز گردیدند و سمیت سلولی آن ها علیه رده های سلولی MCF-7، Hep-G2 و A549 مورد بررسی قرار گرفت.

### مواد و روش ها

در این مطالعه تعدادی از مشتقات هیبریدی طراحی و از طریق واکنش بیجینیلی و کلیک طی سه مرحله سنتز شدند. پس از خالص سازی مشتقات سنتز شده، ساختارهای شیمیایی آن ها با روش های طیف سنجی <sup>1</sup>H-NMR، FT-IR و Mass شناسایی و تأیید شد. سپس فعالیت سمیت سلولی آن ها روی رده های سلولی MCF-7، Hep-G2 و A549 مورد بررسی قرار گرفت.

### نتایج

با توجه به نتایج، ترکیب بنزیل ۴-۴-[(۱-بنزیل ۱-هیدروژن-۱،۲،۳-تری آزول-۴-یل) متوکسی] فنیل-۶-متیل-۲-سولفانیلیدن-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (S6)، که حاوی گروه تیواکسو در موقعیت C2 و گروه بنزیل کربوکسیلات در موقعیت C5 حلقه تتراهیدروپیریمیدین است بهترین اثر بخشی را نسبت به ترکیبات دیگر در دو رده سلولی داشته است. (رده سلولی Hep-G2 با  $IC_{50} = 45/9 \pm 0/16 \mu M$  و رده سلولی MCF7 با  $IC_{50} = 80/5 \pm 0/07 \mu M$ ). به علاوه هیچ یک از ترکیبات فعالیت علیه رده سلولی A549 نشان ندادند.

### بحث و نتیجه گیری

بررسی رابطه ساختار و فعالیت ترکیبات سنتز شده نشان می دهد که مشتقات هیبریدی ۱،۲،۳-تری آزول و ۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین، با حضور گروه های دارای لیپوفیلیسیته بالاتر مانند تیواکسو در موقعیت کربن دو حلقه تتراهیدروپیریمیدین و نیز گروه های حجیم در موقعیت کربن پنج این حلقه فعالیت سمیت سلولی بالاتری را در مقایسه با سایر ترکیبات علیه رده های سلولی آزمایش شده نشان می دهند.

**کلید واژه:** واکنش چند جزئی، واکنش کلیک، واکنش بیجینیلی، مشتقات هیبریدی، ضد سرطان

## فهرست مطالب

### فصل اول: مقدمه..... ۱

- ۱-۱. سرطان..... ۲
- ۲-۱. آمار سرطان..... ۳
- ۱-۲-۱. آمار جهانی سرطان..... ۳
- ۲-۲-۱. آمار سرطان در ایران..... ۴
- ۳-۱. دلایل سرطان..... ۵
- ۴-۱. درمان کلی سرطان..... ۶
- ۱-۴-۱. عمل جراحی..... ۷
- ۲-۴-۱. پرتودرمانی..... ۷
- ۳-۴-۱. شیمی درمانی..... ۸
- ۱-۳-۴-۱. گروهی که مستقیم بر DNA اثر می گذارند..... ۸
- ۲-۳-۴-۱. گروهی که غیر مستقیم بر DNA اثر می گذارند..... ۱۱
- ۳-۳-۴-۱. گروهی که بر میکروتوبول ها اثر می گذارند..... ۱۱
- ۴-۳-۴-۱. گروهی که بر ملکول های معینی اثر می گذارند..... ۱۳
- ۵-۳-۴-۱. عوامل هورمونی..... ۱۳
- ۴-۴-۱. درمان بیولوژیک..... ۱۴
- ۵-۱. سرطان پستان..... ۱۴
- ۱-۵-۱. درمان سرطان پستان..... ۱۴
- ۶-۱. سرطان کبد..... ۱۶
- ۱-۶-۱. درمان سرطان کبد..... ۱۶
- ۷-۱. سرطان ریه..... ۱۷
- ۱-۷-۱. درمان سرطان ریه..... ۱۸
- ۸-۱. رده های سلولی سرطان HEP-G2، MCF-7، A549..... ۱۹
- ۱-۸-۱. رده های سلولی سرطانی A549..... ۱۹
- ۲-۸-۱. رده های سلولی سرطانی MCF-7..... ۱۹
- ۳-۸-۱. رده های سلولی سرطان HEP-G2..... ۱۹
- ۹-۱. واکنشهای چند جزئی..... ۲۰
- ۱-۹-۱. واکنش چند جزئی کلیک..... ۲۱

- ۲۲-۹-۲. واکنش چند جزئی بیجینیلی.....
- ۲۳-۱۰. ترکیبات هتروسیکل.....
- ۲۳-۱۰-۱. تری آزول ها.....
- ۲۵-۱۰-۲. تتراهیدروپیریمیدین.....
- ۲۶-۱۰-۳. مولکولهای هیبرید.....
- ۱۱-۱. بررسی مطالعات پیشین ترکیبات هیبریدی دارای اسکلت اصلی تتراهیدروپیریمیدینی و تریازول به عنوان عوامل ضد سرطان.....
- ۲۷.....

## فصل دوم: مواد، دستگاه ها و روش ها ..... ۳۶

- ۳۷-۱-۲. مواد مصرفی.....
- ۳۷-۱-۱-۲. تجهیزات، حلالها و مواد شیمیایی استفاده شده در بخش سنتز.....
- ۳۹-۲-۱-۲. تجهیزات، حلال ها و مواد شیمیایی استفاده شده در ارزیابی های زیستی.....
- ۴۰-۲-۲. دستگاه ها.....
- ۴۱-۳-۲. رده های سلولی استفاده شده در ارزیابی های زیستی.....
- ۴۱-۴-۲. نرم افزارها.....
- ۵-۲. روش سنتز مشتقات آلکیل ۴-۴-۴-۱-بنزیل ۱-هیدروژن-۱،۲،۳-تریازول-۴-ایل (متوکسی [فنیل]-۶-متیل-۲-اکسو/سولفانیلیدن-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (S1-S6).....
- ۴۲-۱-۵-۲. روش سنتز کاتالیزور کبالت هیدروژن سولفات.....
- ۴۳-۲-۵-۲. سنتز ترکیب حد واسط بنزیل ۴-(پروپ-۲-ین-۱-یلوکسی) بنزالدئید (T4).....
- ۴۲-۳-۵-۲. سنتز ترکیب حد واسط ۴-۴-۱-بنزیل ۱-هیدروژن-۱،۲،۳-تریازول-۴-ایل (متوکسی [بنزالدئید (T6).....
- ۴۲-۴-۵-۲. سنتز ترکیبات آلکیل ۴-۴-۴-۱-بنزیل ۱-هیدروژن-۱،۲،۳-تریازول-۴-ایل (متوکسی [فنیل]-۶-متیل-۲-اکسو/سولفانیلیدن-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات-.....
- ۴۲-۱-۴-۵-۲. سنتز ترکیب متیل ۴-۴-۴-۱-بنزیل ۱-هیدروژن-۱،۲،۳-تریازول-۴-ایل (متوکسی [فنیل]-۶-متیل-۲-اکسو-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (S1).....
- ۴۲-۲-۴-۵-۲. سنتز ترکیب اتیل ۴-۴-۴-۱-بنزیل ۱-هیدروژن-۱،۲،۳-تریازول-۴-ایل (متوکسی [فنیل]-۶-متیل-۲-اکسو-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (S2).....
- ۴۲-۳-۴-۵-۲. سنتز ترکیب بنزیل ۴-۴-۴-۱-بنزیل ۱-هیدروژن-۱،۲،۳-تریازول-۴-ایل (متوکسی [فنیل]-۶-متیل-۲-اکسو-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (S3).....
- ۴۲-۴-۴-۵-۲. سنتز ترکیب متیل ۴-۴-۴-۱-بنزیل ۱-هیدروژن-۱،۲،۳-تریازول-۴-ایل (متوکسی [فنیل]-۶-متیل-۲-سولفانیلیدن-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (S4).....



۵-۴-۵-۲. سنتز ترکیب اتیل-۴-[-۴-] (۱-بنزیل ۱-هیدروژن-۱،۲،۳-تریازول-۴-ایل) متوکسی [ فنیل ]-۶-متیل-۲-سولفانیلیدن-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (S۵)..... ۵۰

۶-۴-۵-۲. سنتز ترکیب بنزیل ۴-[-۴-] (۱-بنزیل ۱-هیدروژن-۱،۲،۳-تریازول-۴-ایل) متوکسی [ فنیل ]-۶-متیل-۲-سولفانیلیدن-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (S۶)..... ۵۲

۶-۲. روش بررسی سمیت سلولی ترکیبات سنتز شده بر روی سلول های سرطانی انسانی HEP-G-2، 7- A549، MCF ..... ۵۳

۱-۶-۲. تهیه محیط کشت کامل..... ۵۴

۲-۶-۲. تهیه محلول MTT ..... ۵۴

۳-۶-۲. روش انجام تست MTT ..... ۵۴

## فصل سوم: نتایج و بحث ..... ۵۶

۱-۳. سنتز ترکیبات..... ۵۷

۱-۱-۳. سنتز ترکیبات آلکیل ۴-[-۴-] (۱-بنزیل ۱-هیدروژن-۱،۲،۳-تریازول-۴-ایل) متوکسی [ فنیل ]-۶-متیل-۲-اکسو/سولفانیلیدن-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (S۱-S۶).... ۵۷

۱-۱-۳-۱. نقش کاتالیزور مس (I) در واکنش حلقه زایی آزید-آلکین کاتالیست شده با مس (CuAAC)..... ۵۹

۱-۱-۳-۲. نقش کاتالیزور کبالت هیدروژن سولفات..... ۶۰

۲-۳-۲. مکانیسم ترکیبات سنتز شده..... ۶۱

۱-۲-۳-۱. مکانیسم سنتز بخش تریازولی ترکیبات آلکیل ۴-[-۴-] (۱-بنزیل ۱-هیدروژن-۱،۲،۳-تریازول-۴-ایل) متوکسی [ فنیل ]-۶-متیل-۲-اکسو/سولفانیلیدن-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات ..... ۶۱

۲-۲-۳-۱. مکانیسم سنتز بخش تتراهیدروپیریمیدینی ترکیبات آلکیل ۴-[-۴-] (۱-بنزیل ۱-هیدروژن-۱،۲،۳-تریازول-۴-ایل) متوکسی [ فنیل ]-۶-متیل-۲-اکسو/سولفانیلیدن-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات..... ۶۵

۳-۳-۱. شناسایی و تایید ساختار ترکیبات سنتز شده..... ۶۵

۱-۳-۳-۱. طیف سنجی مادون قرمز (FT-IR) ..... ۶۵

۱-۱-۳-۳-۱. طیف سنجی مادون قرمز ترکیبات آلکیل ۴-[-۴-] (۱-بنزیل ۱-هیدروژن-۱،۲،۳-تریازول-۴-ایل) متوکسی [ فنیل ]-۶-متیل-۲-اکسو/سولفانیلیدن-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (S1-S6)..... ۶۷

۲-۳-۳-۱. طیف سنجی رزونانس مغناطیسی هسته <sup>1</sup>H-NMR ..... ۶۹

- ۳-۳-۲-۱- طیف سنجی رزونانس مغناطیسی هسته ترکیبات آلکیل ۴-۴-۱-بنزیل ۱-هیدروژن-  
 ۳،۲،۱-تریازول-۴-ایل) متوکسی [فنیل] ۶-متیل-۲-اکسو/سولفانیلیدن-۴،۳،۲،۱-تتراهیدروپیریمیدین  
 ۵-کربوکسیلات (S۶-S۱)..... ۷۰
- ۳-۳-۳- طیف سنجی جرمی ترکیبات سنتز شده..... ۷۲
- ۳-۳-۱- طیف سنجی جرمی ترکیبات آلکیل ۴-۴-۱-بنزیل ۱-هیدروژن-۳،۲،۱-تریازول-۴-  
 ایل) متوکسی [فنیل] ۶-متیل-۲-اکسو/سولفانیلیدن-۴،۳،۲،۱-تتراهیدروپیریمیدین-۵-  
 کربوکسیلات (S۶-S۱)..... ۷۳
- ۳-۴-۴- نتایج سمیت سلولی مشتقات آلکیل ۴-۴-۱-بنزیل ۱-هیدروژن-۳،۲،۱-تریازول-۴-  
 ایل) متوکسی [فنیل] ۶-متیل-۲-اکسو/سولفانیلیدن-۴،۳،۲،۱-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات..... ۷۶
- ۳-۴-۱- ارزیابی نتایج سلولی رده سلولی انسانی سرطان پستان MCF-7..... ۷۷
- ۳-۴-۲- ارزیابی نتایج سلولی رده سلولی انسانی سرطان کبد Hep-G2..... ۷۷
- ۳-۴-۳- ارزیابی نتایج سلولی رده سلولی انسانی سرطان ریه A549..... ۷۸
- ۳-۵- مقایسه و بررسی ساختار و اثر بخشی زیستی مشتقات الکیل ۴-۴-۱-بنزیل ۱-هیدروژن-۳،۲،۱-  
 تریازول-۴-ایل) متوکسی [فنیل] ۶-متیل-۲-اکسو/سولفانیلیدن-۴،۳،۲،۱-تتراهیدروپیریمیدین-۵-  
 کربوکسیلات (S۶-S۱)..... ۷۸
- ۳-۶- آنالیز آماری..... ۸۵
- ۳-۷- بررسی نتایج ضد سرطان مشتقات آلکیل ۴-۴-۱-بنزیل ۱-هیدروژن-۳،۲،۱-تریازول-۴-ایل  
 متوکسی [فنیل] ۶-متیل-۲-اکسو/سولفانیلیدن-۴،۳،۲،۱-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات با نتایج  
 حاصل از برخی مقالات انجام شده..... ۸۶
- ۳-۸- نتایج ضد میکروبی مشتقات آلکیل ۴-۴-۱-بنزیل ۱-هیدروژن-۳،۲،۱-تریازول-۴-ایل متوکسی  
 [فنیل] ۶-متیل-۲-اکسو/سولفانیلیدن-۴،۳،۲،۱-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (S۶-S۱)..... ۸۹

## ۹۵..... فصل چهارم: نتیجه گیری و پیشنهاد ها

- ۴-۱- نتیجه گیری..... ۹۶
- ۴-۲- پیشنهاد ها..... ۹۸

## ۹۹..... منابع و مأخذ

## ۱۱۰..... پیوست ها

- پیوست الف. طیف FT-IR ترکیبات سنتز شده..... ۱۱۱
- پیوست ب. طیف <sup>1</sup>H-NMR ترکیبات سنتز شده..... ۱۱۹
- پیوست پ. طیف MASS ترکیبات سنتز شده..... ۱۳۵

## فهرست اختصارات:

GCO: Global Cancer Observatory

IARC: International Agency for Research on Cancer

EPIC: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition HBV: Hepatitis B virus

HCV: Hepatitis C virus

5-FU: 5-Fluorouracil

THPM: Tetrahydropyrimidine

MCR: Multicomponent reactions

PBS: Phosphate buffer solution

FBS: Fetal bovine serum

FT-IR: Fourier transform - infrared spectroscopy

$^1\text{H-NMR}$ :  $^1\text{H}$ -Nuclear Magnetic Resonance

GC-MS: Gas chromatography-mass spectrometry

MTT: Measure cellular metabolic

NADH: Nicotinamide adenine dinucleotide

NADPH: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

DMSO: dimethyl sulfoxide

IC<sub>50</sub>: Inhibitory concentration

MIC: Minimum Inhibitory Concentration

## فهرست جداول

- جدول ۱-۲. لیست حلال ها و مواد شیمیایی مصرفی در بخش سنتز ..... ۳۷
- جدول ۲-۲. تجهیزات، حلال ها و مواد شیمیایی استفاده شده در ارزیابی های زیستی ..... ۳۹
- جدول ۳-۲. نام دستگاه های استفاده شده در این پروژه ..... ۴۰
- جدول ۴-۲. لیست نرم افزارهای استفاده شده در این پروژه ..... ۴۲
- جدول ۱-۳. ساختار شیمیایی و ویژگی ترکیبات هیبریدی سنتز شده ..... ۵۹
- جدول ۲-۳. نتایج حاصل از ارزیابی زیستی مشتقات هیبریدی سنتز شده ..... ۷۶
- جدول ۳-۳. نتایج حاصل از ارزیابی ممانعت کنندگی میکروبی مشتقات هیبریدی سنتز شده روی  
*E. COLI* و *S. AREUS* ..... ۹۴

## فهرست شکل ها

- شکل ۱-۱. تعداد موارد جدید ابتلا و مرگ ناشی از سرطان در هر دو جنس در سال ۲۰۲۰..... ۴
- شکل ۱-۲. ساختار شیمیایی برخی از نیتروژن موستاردها و برخی از ترکیبات مشابه پلاتین با اثر ضد سرطان تایید شده ..... ۹
- شکل ۱-۳. ساختار شیمیایی برخی از آنتی بیوتیکهای ضد تومور با اثر ضد سرطان تایید شده .... ۱۰
- شکل ۱-۴. ساختار شیمیایی ایرینوتکان و توپوتکان با اثر ضد سرطان تایید شده ..... ۱۰
- شکل ۱-۵. ساختار شیمیایی برخی از داروهای آنتی متابولیت با اثر ضد سرطان تایید شده ..... ۱۱
- شکل ۱-۶. ساختار شیمیایی وین کریستین و پاکلیتاکسل با اثر ضد سرطان تایید شده ..... ۱۲
- شکل ۱-۷. ساختار شیمیایی ایماتینیب و ارلوتینیب با اثر ضد سرطان تایید شده. .... ۱۳
- شکل ۱-۸. ساختار شیمیایی آناستروزول و تاموکسیفن با اثر ضد سرطان سینه تایید شده ..... ۱۵
- شکل ۱-۹. ساختار شیمیایی رگورافنیب و سورافنیب با اثر ضد سرطان کبد تایید شده ..... ۱۷
- شکل ۱-۱۰. ساختار شیمیایی دوسه تاکسل و وینورلین با اثر ضد سرطان ریه تایید شده ..... ۱۸
- شکل ۱-۱۱. سنتز تری آزول ها ها توسط واکنش حلقه زایی آزید-آلکین کاتالیز شده کلیک..... ۲۱
- شکل ۱-۱۲. سنتز تتراهیدروپیریمیدین ها توسط واکنش بیجینلی ..... ۲۲
- شکل ۱-۱۳. ساختار شیمیایی دو ایزومر تری آزول ..... ۲۳
- شکل ۱-۱۴. ساختار شیمیایی لتروزول با اثر ضد سرطان تایید شده ..... ۲۳
- شکل ۱-۱۵. ساختار شیمیایی سفاتریزین و کربوکسی آمیدو تریازول ..... ۲۴
- شکل ۱-۱۶. ساختار شیمیایی اسکلت تتراهیدروپیریمیدین ..... ۲۵
- شکل ۱-۱۷. ساختار شیمیایی مونسترول با اثر ضد سرطان تایید شده ..... ۲۵
- شکل ۱-۱۸. ساختار شیمیایی دو ترکیب اناسترون و پی پراسترول ..... ۲۶
- شکل ۱-۱۹. ساختار شیمیایی ترکیب شماره ۱ ..... ۲۷
- شکل ۱-۲۰. ساختار شیمیایی ترکیب شماره ۲ ..... ۲۸
- شکل ۱-۲۱. ساختار شیمیایی ترکیبات شماره ۳ ..... ۲۹

- شکل ۱-۲۲. ساختار شیمیایی ترکیب شماره ۴ ..... ۳۰
- شکل ۱-۲۳. ساختار شیمیایی ترکیب شماره ۵ ..... ۳۱
- شکل ۱-۲۴. ساختار شیمیایی ترکیبات شماره ۶ و ۷ ..... ۳۲
- شکل ۱-۲۵. ساختار شیمیایی ترکیب شماره ۸ ..... ۳۳
- شکل ۱-۲۶. ساختار شیمیایی ترکیب شماره ۹ ..... ۳۳
- شکل ۱-۲۷. ساختار شیمیایی ترکیب شماره ۱۰ ..... ۳۴
- شکل ۱-۲۸. ساختار شیمیایی ترکیب شماره ۱۱ ..... ۳۵
- شکل ۳-۱. سنتز ترکیب ۴-(پروپ-۲-این-۱-ایلوکسی) بنزالدهید ..... ۵۷
- شکل ۳-۲. واکنش سنتز ترکیب ۴-[(۱-بنزیل-۱-هیدروژن-۲،۱،۳-تری آزول-۴-ایل)متوکسی  
بنزالدهید] ..... ۵۸
- شکل ۳-۳. واکنش سنتز بخش تتراهیدروپیریمیدین ترکیبات هیبریدی سنتز شده توسط واکنش  
بیجینلی ..... ۵۸
- شکل ۳-۴. مکانیسم مراحل تشکیل ۴-(پروپ-۲-این-۱-ایلوکسی) بنزالدهید ..... ۶۲
- شکل ۳-۵. مکانیسم تشکیل آزیدوبنزن<sup>۱</sup> ..... ۶۲
- شکل ۳-۶. مکانیسم تشکیل ترکیبات ۳،۲،۱-تری آزول ..... ۶۳
- شکل ۳-۷. مکانیسم تشکیل بخش ۴،۳،۲،۱-تتراهیدروپیریمیدینی ترکیبات ..... ۶۴
- شکل ۳-۸. انواع ارتعاشات مولکولی ..... ۶۶
- شکل ۳-۹. طیف سنجی مادون قرمز ترکیب اتیل ۴-[(۱-بنزیل-۱-هیدروژن-۲،۳،۱-تریازول-  
۴-ایل) متوکسی] فنیل {۶-متیل-۲-اکسو-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات  
(S2) ..... ۶۹
- شکل ۳-۱۰. طیف <sup>1</sup>H-NMR ترکیب اتیل ۴-[(۱-بنزیل-۱-هیدروژن-۲،۳،۱-تریازول-۴-ایل)  
متوکسی] فنیل {۶-متیل-۲-اکسو-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (S2) ... ۷۲
- شکل ۳-۱۱. طیف سنجی جرمی ترکیب اتیل ۴-[(۱-بنزیل-۱-هیدروژن-۲،۳،۱-تریازول-۴-  
ایل) متوکسی] فنیل {۶-متیل-۲-اکسو-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (S2)  
..... ۷۴

<sup>1</sup> Azidomethyl)benzene

- شکل ۳-۱۲. ساختارهای شکست احتمالی ترکیب اتیل ۴- (۱-بنزیل-۱-هیدروژن-۳،۲،۱-  
تریازول-۴-ایل) متوکسی [فنیل] -۶-متیل-۲-اکسو-۴،۳،۲-۱-تتراهیدروپیریمیدین-۵-  
کربوکسیلات (S2) ..... ۷۵
- شکل ۳-۱۳. مقایسه ساختار شیمیایی ترکیب S1 و S2 و S6 ..... ۷۹
- شکل ۳-۱۴. مقایسه ساختار شیمیایی ترکیب S1 و S2 ..... ۷۹
- شکل ۳-۱۵. مقایسه ساختار شیمیایی ترکیب S1 و S3 ..... ۸۰
- شکل ۳-۱۶. مقایسه ساختار شیمیایی ترکیب S2 و S3 ..... ۸۱
- شکل ۳-۱۷. مقایسه ساختار شیمیایی ترکیب S4 و S5 ..... ۸۲
- شکل ۳-۱۸. مقایسه ساختار شیمیایی ترکیب S1 و S4 ..... ۸۳
- شکل ۳-۱۹. مقایسه ساختار شیمیایی ترکیب S3 و S6 ..... ۸۳
- شکل ۳-۲۰. مقایسه ساختار شیمیایی ترکیبات دارای بیشترین و کمترین اثر S1 و S2 و S6 ..... ۸۴
- شکل ۳-۲۱. بررسی رابطه ساختار و اثر ترکیبات سنتز شده روی رده های سلولی سرطانی-MCF-  
7، A549، HEP-G2 ..... ۸۵
- شکل ۳-۲۲. مقایسه ساختار شیمیایی ترکیب 1، S5 و مونسترول ..... ۸۷
- شکل ۳-۲۳. مقایسه ساختار شیمیایی ترکیب 2 و S6 ..... ۸۷
- شکل ۳-۲۴. مقایسه ساختار شیمیایی ترکیب 3 و S6 ..... ۸۸
- شکل ۳-۲۵. مقایسه ساختار شیمیایی ترکیب 4 و S6 ..... ۸۹
- شکل ۳-۲۶. مقایسه ساختار شیمیایی ترکیبات S4 و S5 و S3 و S6 ..... ۹۰
- شکل ۳-۲۷. مقایسه ساختار شیمیایی ترکیبات S1، S4 و S2، S5 ..... ۹۱
- شکل ۳-۲۸. مقایسه ساختار شیمیایی ترکیبات S4 و S5 و S6 ..... ۹۲
- شکل ۳-۲۹. مقایسه ساختار شیمیایی ترکیب S4 و S5 و S3 و S6 ..... ۹۲
- شکل ۳-۳۰. مقایسه ساختار شیمیایی ترکیبات S1، S4 و S2، S5 ..... ۹۳
- شکل ۳-۳۱. مقایسه ساختار شیمیایی ترکیبات S4 و S5 و S6 ..... ۹۴